

ARTICOLE ORIGINALE

PREZENTAREA GENERALĂ A INDICAȚIILOR ȘI
CONTRAINDICAȚIILOR PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

Victor PÎRVU³ – rezident, anul III,

Adrian HOTINEANU - dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef echipă transplant hepatic SCR,

Natalia TARAN² – dr. șt. med., cercet. șt.,

Grigore IVANCOV – drd., ș/s chirurgie septică SCR,

Inesa TOACĂ – studentă anul V, facultatea Medicină 1,

Diana BUGA¹ – doctorand, anul II,

Angela PELTEC – dr. șt. med., conf. univ.

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,

²Laboratorul de Gastroenterologie,

³Disciplina chirurgie nr. II,

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat. Transplantul hepatic este singura opțiune definitivă de tratament pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică ireversibilă. În ultimele patru decenii, transplantul de ficat s-a dezvoltat dintr-o abordare experimentală, cu o mortalitate foarte ridicată, până la o procedură aproape de rutină, cu rate bune de supraviețuire pe termen scurt și lung. În acest articol am avut ca scop scoaterea în evidență a principalelor indicații și contraindicații actualizate privind transplantul hepatic. Este arătat modul în care evaluarea unui candidat și listarea pentru transplant trebuie efectuată într-un cadru multidisciplinar. Includerea în lista de așteptare, timpul și alocarea de organe sunt factori cruciali pentru a obține rezultate bune pentru recipient pe de o parte dar și selectarea corespunzătoare a donatorilor în moarte cerebrală pe de altă parte. Transplantul hepatic de la donator în viață este din ce în ce mai solicitat cu creșterea vădită a numărului de pacienți pe listele de așteptare în întreaga lume.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, indicații, contraindicații.

Summary. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation.

Liver transplantation is the only definitive treatment option for patients with acute or chronic irreversible hepatic impairment. In the last four decades, liver transplantation has developed from an experimental approach, with very high mortality, to a near-routine procedure with good short and long-term survival rates. This article had aimed to highlight the main indications and updated contraindications at the current stage of liver transplantation. It shows how a candidate's evaluation and transplantation listing should be done in a multidisciplinary setting. Waiting time and organ allocation are crucial factors for achieving good results for the recipient on the one hand, but also the proper selection of donors in brain death on the other. Liver transplantation from the living donor is increasingly required, with the apparent increase in the number of patients on waiting lists worldwide.

Key words: liver transplantation, indication, contraindications

Резюме. Показания и противопоказания к трансплантации печени.

Трансплантация печени является единственным радикальным вариантом лечения для пациентов с необратимой острой или хронической печеночной недостаточностью. За последние четыре десятилетия трансплантация печени превратилась из экспериментального метода лечения с очень высокой смертностью в почти рутинную процедуру с хорошими показателями краткосрочной и долгосрочной выживаемости. Эта работа освещает основные показания и противопоказания на современном этапе трансплантации печени. Обследование реципиента и определение показаний к пересадки печени является задачей междисциплинарной команды. Самым важным аспектом является своевременное и правильное распределение донорских органов в зависимости от особенностей донора и реципиента. На сегодняшний день растёт потребность в трансплантации органов от живого донора реципиенту, так как увеличивается и количество пациентов в листе ожидания.

Ключевые слова : пересадка печени, показания, противопоказания.

Introducere.

În pofida faptului ca managementul medical a complicațiilor cirozei hepatice a obținut progrese semnificative, numai transplantul hepatic (TH) rămâne tratamentul definitiv pentru pacienții cu pato-

logie hepatică terminală. În ultimii 15 ani se atestă o ameliorarea semnificativă a supraviețuirii grefei și a pacienților după transplant hepatic, care atinge 85% în primul an după transplant și 75% în 5 ani [1]. Pioneerul transplantului hepatic, *Thomas E. Starzl*, a au-

zit prima dată despre modele experimentale de transplant hepatic la câini, în timpul lecțiilor lui *C. Stuart Welch* în 1957 astfel în anul 1963, a fost primul care a încercat un transplant ortotopic de ficat la un copil de 3 ani care suferea de atrezia biliară [2, 3]. În anul 1967 s-a efectuat prima operație de transplant hepatic reușit. Pe parcursul acestor ani în urma progreselor majore așa ca: introducerea criteriilor de moarte cerebrală, tehnica chirurgicală rafinată și nu în ultimul rând, introducerea de noi medicamente imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina, în 1979, a dus la o creștere semnificativă a numărului de transplanturi hepatice. În 1988, *Rudolf Pichlmayr* a fost primul care a efectuat un transplant de ficat divizat, oferind un ficat la doi recipienți [4]. În 1988 și 1989 a fost introdus transplant de ficat de la donator viu [5].

Indicații privind transplantul hepatic

Indicațiile pentru transplantul hepatic pot fi clasificate în cele pentru boala terminală hepatică, insuficiența hepatică acută, tumori hepatice benigne și maligne (tabelul 1). Transplantul hepatic ar trebui luat în considerare pentru orice pacient la care supraviețuirea globală anticipată după transplant depășește speranța de viață în boala hepatică de bază sau dacă transplantul hepatic poate semnificativ crește calitatea vieții. Ciroza hepatică cauzată de hepatitele virale cronice și abuzul de alcool este principala cauză a bolii hepatice.

Transplantul hepatic pentru tumori maligne este o provocare medicală și etică privind evoluția de lungă durată a patologiei oncologice sub terapia imunosupresivă. Indicațiile standarde pentru trans-

Tabelul 1.

Indicații pentru transplantul de ficat

Insuficiență hepatică acută	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatita A / B • Intoxicarea (acetaminofen, ciuperci) • Boala Wilson • Sindromul Budd-Chiari
Insuficiență hepatică cronică:	Ciroză noncolestatică <ul style="list-style-type: none"> • Hepatita B / C • Hepatita autoimună • Ciroza indusă de alcool
	Ciroză hemoragică <ul style="list-style-type: none"> • Colangita biliară primitivă (CBP) • Colangita sclerozantă primară (CSP) • Ciroză biliară secundară
	Metabolică <ul style="list-style-type: none"> • Boala Wilson • Hemocromatoză • Deficitul de α-1 antitripsină • Amiloidoza • Fibroză chistică • Tirozinemia
	Vasculară <ul style="list-style-type: none"> • Sindromul Budd-Chiari
Alte indicații	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaloza primară • Glicogeneze • Hiperlipidemia • Boală hepatică polichistică
Patologia malignă	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinom hepatocelular (CHC, în criteriile Milano) • Carcinomul fibrolamelar (CFL) • Hepatoblastomul • hemangioendoteliomEPITeLOID • Adenocarcinomul cholangiocelular • Metastaze hepatice neuroendocrine
Tumori benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Adenomatoza
Transplantul hepatic pediatric	<ul style="list-style-type: none"> • Atrezie biliară • Boala Byler • Sindromul Alagille • Hepatita neonatală / hepatită virală neonatală • Hepatită autoimună • Hepatoblastomul

plantul hepatic reprezintă hepatoblastomul, hemangi-
oendoteliom epitelioid [6] și carcinom hepatocelular
limitat (CHC) în cadrul criteriilor Milano (o leziune
≤ 5 cm, două sau trei leziuni fiecare mai puțin de
≤ 3 cm, fără leziune extrahepatică și invazie vascu-
lară. Transplantul de ficat transplantat de la donator
viu poate oferi o opțiune de tratament pentru pacienții
cu CHC în vederea minimalizării timpului de așteptare
sau pentru a permite transplantul de ficat în tumori
care depășesc criteriile Milano [7]. În contrast, paci-
enții diagnosticați cu adenocarcinom colangiocelular
(ACC) intrahepatic. Pacienții cu ACC au demonstrat
o supraviețuire globală proastă și nu sunt candidați
la transplant [8]. La momentul actual acest conceput
se găsește în revizuire privind pacienții cu ACC hi-
lar nerezecabil sau ACC apărut pe fondal de colan-
gită primară sclerozantă [9]. Pacienții cu metastaze
hepatice neuroendocrine au demonstrat supraviețu-
ire pe termen lung a grefei comparabil cu pacienții
transplantați pentru CHC [10]. În cazuri individuale,
pacienții cu metastaze hepatice neuroendocrine sunt
astfel eligibili pentru transplant hepatic. Maligniză-
rile extrahepatice și metastazele hepatice din tumori
non-neuroendocrine rămân până în prezent contrain-
dicații absolute pentru transplantul hepatic. Cu toate
acestea, un recent studiu, pilot norvegian de evaluare
a transplantului hepatic pentru metastazele hepatice
colorectale inoperabile a arătat că supraviețuirea glo-
bală depășește cu mult rezultatul raportat pentru chi-
mioterpapie [11].

Contraindicații privind transplantul de ficat

Contraindicațiile absolute și relative pentru trans-
plantul hepatic sunt prezentate în tabelul 2. Abstenen-
ța de la consumul de alcool și droguri este necesară
pentru un minim de 6 luni. Această durată a abstenen-
ței este o chestiune de dezbateri, deoarece pragul de
6 luni s-a dovedit a fi insuficient pentru prezicerea
supraviețuirii pe termen lung a grefei și a pacientu-
lui. Deși infecțiile sistemice necontrolate, care ex-
clud supraviețuirea pacienților sub imunosupresie și
simptomele care definesc SIDA la pacienții cu HIV
sunt contraindicații absolute, trebuie evaluată posibi-
litatea efectuării unui transplant hepatic la pacienții
diagnosticați cu infecții precum HBV, HIV și infecții
locale controlabile pentru fiecare pacient individual
[12]. Alte contraindicații absolute pentru transplantul
hepatic sunt tulburări avansate de tip cardiovascular,
pulmonar sau neurologic; ACC intrahepatic, metasta-
ze hepatice, altele decât metastazele neuroendocrine
la pacienții selectați și malignitate extrahepatică.

Pacienții diagnosticați cu CHC, care depășesc
criteriile Milano pot fi în continuare candidați la tran-
splantul hepatic, în funcție de ghidurile locale sau

naționale. Înainte de listare pentru transplant hepatic
supraviețuirea candidatului ar trebui să fie de 2-5 ani,
în funcție de tipul malignității, ajustat la supraviețui-
tori de cancer cu remisie completă [13].

Tabelul 2.

Contraindicații pentru transplantul hepatic

Contraindicație absolute	Contraindicații relative
<ul style="list-style-type: none"> • Abuzul de alcool activ • Infecții sistemice necon- tolate • Necontrolată malignitate extrahepatică • Condiții medicale necon- tolate 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiții psihosociale • Vârsta înaintată • Sindrom hepatopul- monar sau hepatorenal sever • Obezitatea severă / malnutriție

Contraindicațiile relative pot fi condiții psihoso-
ciale, care au ca rezultat o slabă complianță, o vârstă
înaintată și un sindrom hepatopulmonar sau hepatore-
nal sever, care nu poate fi vindecat sau ameliorat după
transplantul hepatic, precum și obezitate sau malnu-
triție severă. În acest caz, indicația trebuie evaluată
individual pentru fiecare pacient.

Lista și alocarea transplantului hepatic

Listarea

După o evaluare amplă, lista pacientului pentru
un transplant reprezintă un proces interdisciplinar. În
consiliul pentru transplant de ficat este necesar să in-
cludă chirurghi de transplant, hepatologi de transplant,
anesteziologi, radiologi, coordonatorii de transplant
și psihiatri. Toți participă la decizia de includere ofi-
cială a pacientului în lista de așteptare.

Listarea, aprecierea momentului potrivit și alocarea transplantului de ficat.

Aprecierea timpului potrivit pentru intervenție
este crucial pentru succesul transplantului hepatic. Pe
de o parte, cele mai bune rezultate sunt obținute dacă
pacientul nu este decompensat și se află într-o sta-
re generală bună. Pe de altă parte, pacienții decomp-
ensați, au urgent nevoie de transplant - dar au cel
mai rău rezultat. Din cauza lipsei de organe, diferite
soluții de alocare, în prezent sunt discutate intens.
Modelul (MELD Model for end stage liver disease)
a fost implementat în 2002, acesta constă în creati-
nina serică, raportul normalizat internațional (INR)
și bilirubina (alocarea pe baza de pacient). MELD a
fost inițial dezvoltat pentru prezicerea supraviețuirii
de 3 luni după înlocuirea șuntului porto-sistemic in-
trahepatic. De la implementarea sistemului MELD,
mortalitatea de pe lista de așteptare a scăzut. Cu toa-
te acestea, pacienții cu scoruri MELD foarte ridicate
(>35) sunt în mod obișnuit legați de Secții de terapie

intensivă, dializă și adesea necesită sprijin vasopresor și ventilație artificială. Dacă acești pacienți sunt transplantați și nu sunt delistați temporar până la recuperare, mortalitatea la 1 an este foarte mare. Evaluarea parametrilor adăugători care sunt asociați cu evoluție nefavorabilă a pacienților (sodiu și albumina serică, insuficiență renală) ar putea crește capacitatea predictivă al MELD-ului.

„Alocarea ce se bazează pe centre” se utilizează în special în țările cu programe de transplant, cu puține programe de transplant de exemplu în Australia, Marea Britanie și Austria. Mai mult decât atât, acest program de alocare este utilizat în paralel cu sistemul MELD pentru donatorii cu criterii extinse și pentru recipienți care sunt stabili, dar nu sunt bine reprezentați în sistemul MELD. Avantajul alocării centralizate este că medicii aleg organul pentru pacientul potrivit, ceea ce generează un rezultat relativ bun, deși sunt utilizate organe cu criterii extinse. „Sistemul de alocarea de urgență înaltă” este, în general, posibil numai în caz de insuficiență hepatică acută sau de retransplantare.

Perspectivile transplantului hepatic

Deficitul organelor pentru transplant va rămâne una dintre principalele probleme pentru pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplantul de ficat. În plus, pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal sunt afectați din cauza imposibilității de intrare pe lista de așteptare, induse de normele stricte de alocare făcute pentru a contrabalansa cu lipsa de organe. Extinderea grupului de donatori în moartea cerebrală este esențială. Transplantul hepatic de la donator viu care este o procedură standard în țările asiatice, va trebui să devină de rutină și în țările occidentale pentru a acoperi necesitatea organelor salvatoare de viață.

Bibliografia

1. Kim W.R., Stoc P.G., Smith J.M., Heimbach J.K., Skeans M.A., Edwards E.B., Harper A.M., Snyder J.J., Israni A.K., Kasiske B.L. *Raport anual de date OPTN/SRTR: Ficat*. Am J Transplant. 2013, 13, p. 73-102. [PubMed].
2. Starzl T.E. *O lungă acoperire a transplantului de ficat*. Nat Med. 2012, 18, p. 1489-1492. [PubMed].
3. Starzl T.E., Marchioro T.L., Vonkaulla K.N., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R. *Homotransplantul*

ficatului la om. Surg Gynecol Obstet. 1963, 117, p. 659-676. [articol gratuit PMC] [PubMed].

4. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G., Hauss J., Bunzendahl H. *Transplantul unui ficat donator la 2 destinatari (transplant de divizare) - O nouă metodă în dezvoltarea ulterioară a transplantului hepatic segmentar*. Langenbecks Archiv de blană Chirurgie. 1988, 373, p. 127-130. [PubMed].

5. Broelsch C.E., Emond J.C., Whittington P.F., Thistlethwaite J.R., Baker A.L., Lichtor J.L. *Aplicarea transplanturilor hepatice cu dimensiuni reduse ca grefele descompuse, grefele ortotopice auxiliare și transplanturile segmentate legate de viață*. Ann Surg. 1990, 212, p. 368-375. [articol gratuit PMC], [PubMed].

6. Grossman E.J., Millis J.M. *Transplant hepatic pentru malignitate carcinom non-hepatocelular: Indicații, limitări și analize ale literaturii actuale*. Transplant hepatic. 2010, 16, p. 930-942. [PubMed].

7. Grant R.C., Sandhu L., Dixon P.R., Greig P.D., Grant D.R., McGilvray I.D. *Transplantul hepatic donator decedat pentru carcinomul hepatocelular: o revizuire sistematică și o meta-analiză*. Clin Transplant. 2013, 27, p. 140-147. [PubMed].

8. Ali J.M., Bonomo L., Brais R., Griffiths W.J., Lomas D.J., Huguet E.L., Praseedom R.K., Jamieson N.V., Jah A. *Rezultatele și provocările diagnostice reprezentate de cholangiocarcinomul incident după transplantul hepatic*. Transplantul. 2011, 91, p. 1392-1397. [PubMed].

9. Rosen C.B., Heimbach J.K., Gores G.J. *Transplant hepatic pentru cholangiocarcinom*. Transplant Int. 2010, 23, p. 692-697. [PubMed].

10. Gedaly R., Daily M.F., Davenport D., McHugh P.P., Koch A., Angulo P., Hundley J.C. *Transplantul hepatic pentru tratamentul metastazelor hepatice din tumorile neuroendocrine: O analiză a bazei de date UNOS*. Arch Surg. 2011, 146, p. 953-958. [PubMed].

11. Hagness M., Foss A., Line P.D., Scholz T., Jorgensen P.F., Fosby B., Boberg K.M., Mathisen O., Gladhaug I.P., Egge T.S. și colab. *Transplantul hepatic pentru metastaze hepatice neresectabile din cancerul colorectal*. Ann Surg. 2013, 257, p. 800-806. [PubMed].

12. Campsen J., Zimmerman M., Trotter J., Hong J., Freise C., Brown R., Cameron A., Ghobrial M., Kam I., Busuttil R. și colab. *Transplantul hepatic pentru boala hepatică hepatită B și carcinomul hepatocelular concomitent în Statele Unite cu imunoglobulină hepatită B și analogi nucleozidici/nucleotide*. Transplant hepatic. 2013, 10.1002/lt.23703. [PubMed] [CrossRef].

13. Bachir N.M., Larson A.M. *Transplantul de ficat adulți în Statele Unite*. Am J Med Sci. 2012, 343, p. 462-469. [PubMed].